

報道関係各位

平成29年12月4日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「超分子構造ポリマーを利用したライソゾーム病治療薬の開発」 —安全性・治療効果に優れるニーマンピック病C型治療薬として臨床応用に期待—

【ポイント】

- 厚生労働省指定難病として指定されているライソゾーム病の一種であるニーマンピック病C型(NPC病)は、細胞内にコレステロールの蓄積を生じる遺伝性疾患であり、有効な治療法の開発が求められています。
- 細胞内環境で解離し、 β -シクロデキストリンを細胞内局所に放出することで過剰なコレステロールの排泄を促進する細胞内分解性ポリロタキサンを開発し、NPC病に対する治療効果を動物実験で評価しました。
- ポリロタキサンは現在臨床試験が行われている β -シクロデキストリンよりも低濃度でコレステロールの組織内蓄積を抑制し、治療効果を示すことを明らかにしました。
- 本化合物は、従来に比べて安全性と治療効果の両面で優れることから、NPC病治療に貢献することが期待されます。

東京医科歯科大学生体材料工学研究所有機生体材料学分野の田村篤志助教、由井伸彦教授らの研究グループは、ニーマンピック病C型(NPC病)に対する治療薬として超分子ポリロタキサンを開発し、現在海外で臨床試験が実施されている2-ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンと比べて治療効果に優れることを動物実験で明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金(若手研究(B)(26750155)、若手研究(A)(16H05910)、新学術領域研究「ナノメディシン分子科学」(23107004))、持田記念医学薬学振興財団ならびに科学技術振興機構(JST)研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Journal of Controlled Release に、2017年11月11日オンライン版で発表されました。

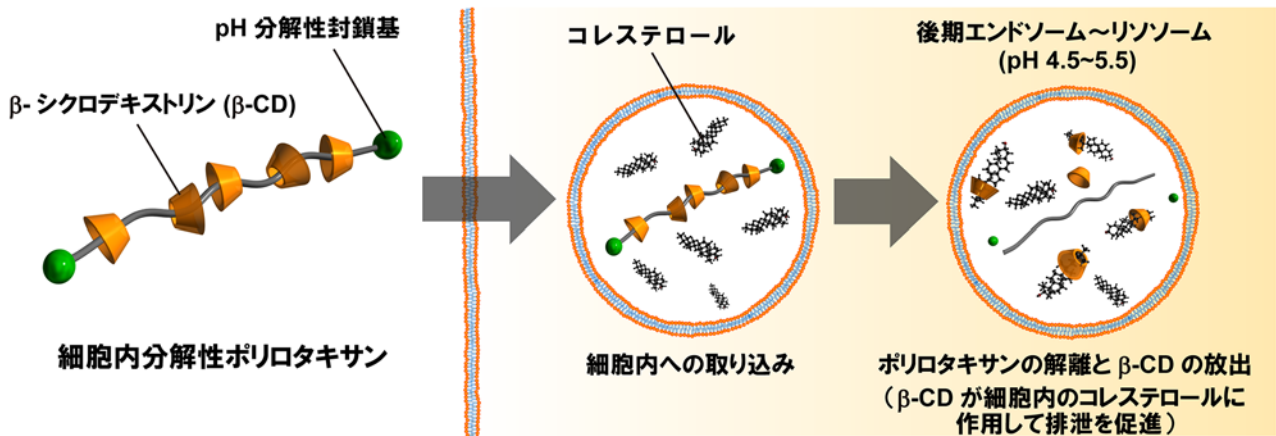


図1. 細胞内ポリロタキサンの構造と分解挙動の模式図

【研究の背景】

ライソゾーム(リソソーム)病の一種であるニーマンピック病 C 型(NPC 病)は細胞内のコレステロール輸送に関わる NPC1 の先天的な遺伝子変異によって生じる疾患であり、細胞内に過剰なコレステロールを蓄積します。NPC 病の発症頻度は 10 万人に 1 人とされており、新生児期から幼児期より臓器の肥大化や神経後退を示す重篤な疾患です。本疾患に対する有効な治療法は長い間確立されておりましたが、近年、環状のオリゴ糖である 2-ヒドロキシプロピル β-シクロデキストリン(HP-β-CD)がコレステロールの蓄積を減少させ、治療効果に繋がること明らかにされ、現在世界各国で臨床試験が進められています。NPC 病治療薬として HP-β-CD は非常に期待度が高いといえますが、高濃度での投与、あるいは脊椎への局所投与が必要であり副作用も懸念されています。

HP-β-CD の問題点として、低分子量であるため投与後速やかに腎排泄される点、疎水性の空洞部が細胞膜に作用し傷害性(副作用)を示す点などが挙げられます。本研究では、これらの問題を解決するための方法として β-シクロデキストリンの空洞部に線状高分子が貫通した超分子「ポリロタキサン」の利用を考案し、この構造が細胞内で解離して β-シクロデキストリンを溶出する設計を行いました(図1)。これまでの研究で、細胞内分解性ポリロタキサンの数珠状構造により HP-β-CD の問題点である傷害性が低減されること、ならびに細胞内でのポリロタキサンの分解が培養細胞モデルにおいて優れたコレステロール排泄効果を示すことを明らかにしています。しかし、ポリロタキサンのモデル動物に対する治療効果は未解明のままです。

【研究成果の概要】

細胞内分解性ポリロタキサンを NPC 病治療薬として臨床応用するための基礎的研究として、NPC 病モデルマウスに対する治療効果を検証しました。ポリロタキサンを NPC 病モデルマウス(Npc1^{-/-}マウス)に週1回皮下投与を行った結果、細胞内分解性ポリロタキサンは HP-β-CD の有効投与量である 4000 mg/kg よりも低い 500 mg/kg の投与量で、全身組織へのコレステロール蓄積を抑制しました(図2A)。また、組織中のコレステロールの蓄積に伴う障害性や神経障害も顕著に抑制し、結果として NPC 病モデルマウスの生存期間を著しく延長することを明らかにしました(図2B)。また、細胞内分解性ポリロタキサンを同投与量で正常マウスに投与し

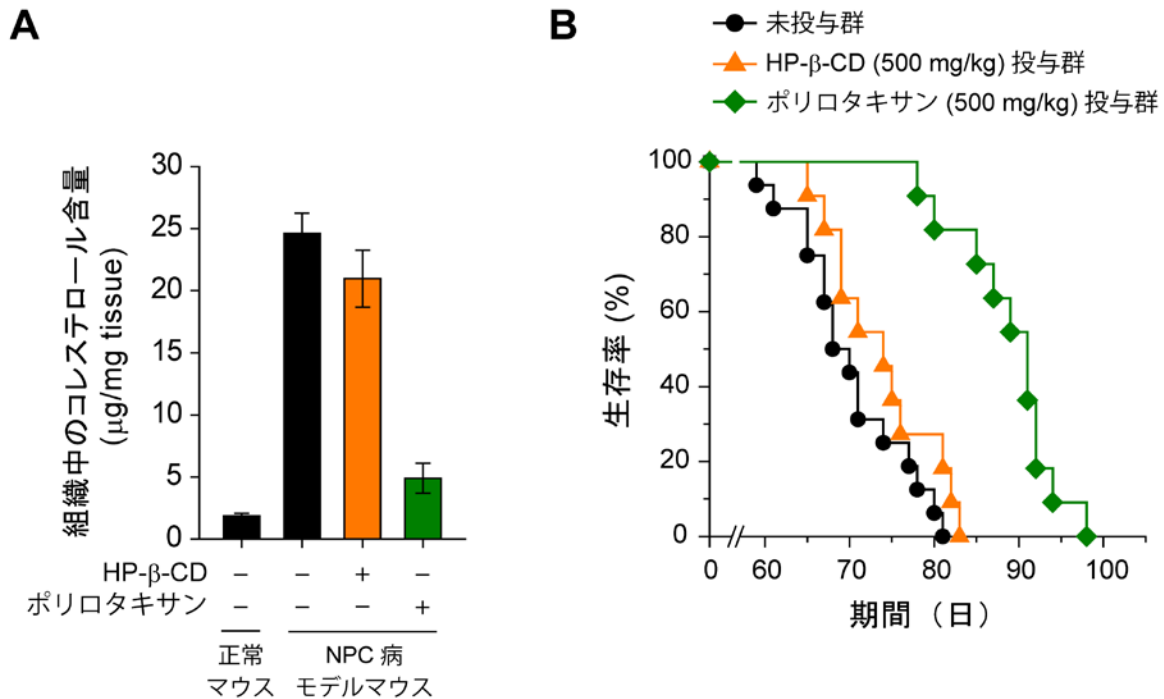


図2.(A) マウス肝臓中のコレステロール含量、(B) NPC 病モデルマウスの生存期間

た結果、組織傷害性や組織中コレステロール含量に対する影響は認められませんでした。以上より、低侵襲的かつ効果的な NPC 病治療を実現する β -シクロデキストリンの投与形態として細胞内分解性ポリロタキサンの利用が期待されます。

【研究成果の意義】

現在治療法が確立されていない難病に対する治療法の開発は社会的な意義があり、また製薬業界からのニーズも高いと考えられます。ポンペ病やファブリー病などのライソゾーム病治療は酵素補充療法の確立によって大きく発展し、これからも対象疾患の拡大が予想されます。しかしながら、NPC 病など一部のライソゾーム病には酵素補充療法を適用することができないため、HP- β -CD に対する期待度は非常に高いと言えます。本研究で開発した細胞内分解性ポリロタキサンは、HP- β -CD の問題点を超分子化学のアプローチによって改善することが明らかとなり、その結果として治療効果や安全性に優れることが示されました。細胞内分解性ポリロタキサンは現在臨床試験が世界各国で実施されている HP- β -CD よりもさらに有効な NPC 病治療薬として臨床応用が期待されます。また近年、HP- β -CD はアルツハイマー病や動脈硬化症などに対しても予防・治療効果を示すことが報告されていますが、上述の問題点は他の疾患に応用する際も同様であり、非常に高濃度での投与が必要不可欠です。細胞内分解性ポリロタキサンの作用は NPC 病に限らず他の疾患でも有効であると考えられ、今後様々な疾患治療への展開が期待されます。

【論文情報】

掲載誌: Journal of Controlled Release

論文タイトル: Polyrotaxane-based systemic delivery of β -cyclodextrins for potentiating therapeutic efficacy in a mouse model of Niemann-Pick type C disease

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 有機生体材料学分野

田村 篤志(タムラ アツシ)

由井 伸彦(ユイ ノブヒコ)

TEL: 03-5280-8022 FAX: 03-5280-8027

E-mail: tamura.org@tmd.ac.jp または yui.org@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp